



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de subtipos por inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes del Hospital General Regional 72, Instituto Mexicano del Seguro Social



Gabriel Pérez-Rodríguez *

División de Atención Ginecobstétrica y Perinatal, Dirección de Prestaciones Médicas Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido el 21 de marzo de 2014; aceptado el 19 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 6 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Subtipos moleculares;
Inmunohistoquímica

Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama ha incrementado la mortalidad en mujeres de 25 años y más, superando al cáncer cervicouterino. Es una enfermedad heterogénea, de presentación clínica e histológica variada con diferentes subtipos, por lo que es indispensable el diagnóstico preciso clínico y anatomopatológico (que incluye la inmunohistoquímica); solo así el tratamiento se individualizará y el pronóstico mejorará y se incrementará la sobrevida, con disminución de la mortalidad.

Objetivo: Analizar la prevalencia de los subtipos del cáncer de mama y su asociación con las características clínicas e histopatológicas del tumor.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, realizado en 1,380 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que se clasificaron por inmunohistoquímica en 4 subtipos: luminal A, triple negativo, luminal B y HER2. Se analizó la asociación de las características clínicas e histopatológicas del tumor con la edad y los factores de riesgo.

Resultados: Las pacientes tuvieron edades de 53.3 ± 11.4 , la frecuencia de los subtipos fue: luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%); las características más frecuentes fueron: el rango de edad de 50 a 59 años, menopausia tardía, mama derecha, cuadrante superoexterno, la etapa II, los ganglios metastásicos y la mastectomía.

Conclusiones: El subtipo más frecuente fue el luminal A, y junto con el luminal B son los que tienen mejor pronóstico en comparación con el triple negativo y HER2.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Coordinador de Programas Médicos de la División de Atención Ginecobstétrica y Perinatal. Instituto Mexicano del Seguro Social. Calle Durango 289, Roma Norte, Cuauhtémoc, CP. 06700, México, D.F. México. Tel.: directo: 5726 1767, fijo: 5726 1700, ext: 14141.

Correos electrónicos: gabriel.perezr@imss.gob.mx, gabriel640229@hotmail.com

KEYWORDS

Breast cancer;
Molecular subtypes;
Immunohistochemistry

Prevalence of breast cancer sub-types by immunohistochemistry in patients in the Regional General Hospital 72, Instituto Mexicano del Seguro Social

Abstract

Background: Breast cancer mortality has increased in women 25 years and over, and since 2006 it has surpassed cervical cancer. Breast cancer is a heterogeneous disease, with several clinical and histological presentations that require a thorough study of all clinical and pathological parameters, including immunohistochemistry to classify it into subtypes, have a better prognosis, provide individualised treatment, increase survival, and reduce mortality.

Objective: To evaluate the prevalence of sub-types of breast cancer and the association with the clinical and histopathological features of the tumour.

Material and methods: An observational, retrospective, cross-sectional and analytical study conducted on 1380 patients with a diagnosis of breast cancer have been classified by immunohistochemistry into four subtypes: luminal A, triple negative, luminal B and HER2. An analysis was performed on the association with age, risk factors, and the clinical and histopathological features of the tumour.

Results: The mean age of the patients was 53.3 ± 11.4 . The frequency was luminal A (65%), triple negative (14%), luminal B (12%), and HER2 (9%). The most frequent characteristics were the 50 to 59 age range, late menopause, the right side, upper external quadrant, stage II, metastatic lymph nodes, and mastectomy.

Conclusion: The most frequent sub-type was luminal A, and together with the luminal B are those which have better prognosis compared with the triple negative and HER2.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

El cáncer de mama ha incrementado su frecuencia en las últimas décadas y es el más común mundialmente; representa el 16% de todos los cánceres femeninos, y aunque este padecimiento está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría de las defunciones se registran en los países en desarrollo^{1,2}. Las bajas tasas de sobrevida en estos países se explican principalmente por la falta de programas eficientes para la detección, diagnóstico y tratamiento³. El incremento de la mortalidad por cáncer de mama es un problema de salud pública, pues a partir del año 2006 superó al cáncer cervicouterino⁴. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, que se presenta con diferentes características clínicas e histopatológicas en el momento del diagnóstico. Los factores pronósticos son características individuales del tumor y del paciente, y su análisis y evaluación son fundamentales para seleccionar el tratamiento más específico y eficaz para incrementar la sobrevida y disminuir la mortalidad^{5,6}. En 2006 Carey et al.⁷ clasificaron el cáncer de mama por inmunohistoquímica (IHQ) en: luminal A (ER+ y/o PR+ y HER2-), luminal B (ER+ y/o PR+ y HER2+), basal-like (ER-, PR-, HER2-, citoqueratina 5/6 positivo o HER1+), HER2+/ER- (ER-, PR- y HER2+) y sin clasificar cuando fueron negativos para los 5 marcadores (RE, RP, HER2neu, HER1 y citoqueratina 5/6).

Este método representa una alternativa más factible debido a que la mitad de los casos de cáncer de mama acontecen en países donde el análisis de los factores pronósticos debe ser económico, fácil y reproducible. Los subtipos luminal A y B son de mejor pronóstico y responden a la terapia

hormonal, el HER2 y triple negativo tienen peor pronóstico y solo son sensibles a la quimioterapia^{8,9}. Varios estudios coinciden en que el subtipo luminal A es el más frecuente¹⁰⁻¹². La clasificación histológica actual de los carcinomas de mama no refleja la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico, ni permite identificar a los pacientes que presentarán mejores respuestas y beneficios con las diferentes modalidades terapéuticas. La diversidad clínica y pronóstica de los carcinomas de mama que son semejantes y homogéneos en cuanto a sus factores pronósticos clásicos, pero que a nivel molecular expresan distintos genes que les confieren variabilidad biológica y pronóstica, el estudio de estos genes ha hecho posible comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama e individualizar el pronóstico y el tratamiento de las pacientes¹³⁻¹⁵. En varios estudios sugieren que con un limitado número de marcadores de inmunohistoquímica se pueden clasificar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquellos basados en perfiles de expresión génica; la ventaja del estudio de inmunohistoquímica es que utiliza marcadores que se encuentran disponibles en la mayoría de los servicios de anatomía patológica¹⁶⁻¹⁸. Esta clasificación revela diferencias pronósticas con significación estadística, en la recurrencia, sobrevida y mortalidad en los subtipos triple negativo y HER2, en comparación con los subtipos luminal A y B¹⁹⁻²¹.

El *objetivo* de este trabajo fue analizar la prevalencia de los subtipos del cáncer de mama por inmunohistoquímica y analizar la asociación de la edad, los factores de riesgo, las características clínicas e histopatológicas del tumor.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico de un periodo de 7 años, del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2013 en el Hospital General Regional 72, del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es hospital de referencia de las delegaciones México oriente, México poniente y Distrito Federal norte para el servicio de oncología en ese mismo periodo de tiempo, el servicio de oncología quirúrgica registró 9,058 consultas de primera vez, en comparación el Hospital General Regional 196 que se encuentra en la misma delegación, registró 4,787. Se incluyeron 1,380 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: tener cáncer de mama en etapas I, II, y III, haber sido tratadas con cirugía radical curativa (cuadrantectomía o mastectomía con disección axilar) y tener resultados de inmunohistoquímica. De acuerdo a los resultados de inmunohistoquímica se clasificaron en 4 subtipos: luminal A (RE+, RP+, HER2-), triple negativo (RE-, RP-, HER2-), luminal B (RE+, RP+, HER2+) y HER2 (RE-, RP-, HER2+). Se analizó la asociación de los subtipos con las variables clínicas e histopatológicas como: edad, factores de riesgo, lado afectado, cuadrante, etapa clínica, tamaño del tumor, tipo de cirugía y ganglios metastásicos.

Se realizó estadística descriptiva para las variables de frecuencias y porcentajes, Chi cuadrado para analizar la asociación de las variables con los subtipos y se utilizó el programa SPSS versión 20.

Resultados

Fueron 1,380 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, el rango de edad fue de 30 a 86 años con media de 53.3 ± 11.4 , y se clasificaron en 4 subtipos por inmunohistoquímica; la frecuencia fue: el luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%), (tabla 1).

Al agruparse a las pacientes por rangos de edad, la mayor frecuencia se observó en el rango de 50 a 59 años (31%); al analizar la asociación de los subtipos con los rangos de edad se encontró entre el luminal A con el de 80 a 89 (3%), el luminal B con el de 40 a 49 (37%) y con el de 60 a 69 (26%), el HER2 con el de 30 a 39 (21%) y con el de 50 a 59 (37%) con una p significativa; no hubo asociación del rango de edad de 70 a 79 con ningún subtipo, ni del subtipo triple negativo con ningún rango de edad (tabla 2).

De los factores de riesgo el más frecuente fue la menopausia tardía (25%), aunque en el análisis estadístico no hubo asociación con ningún subtipo, solo la hubo entre el

subtipo HER2 con la nuligesta (14%), con una p significativa (tabla 3).

Las características del tumor más frecuentes fueron: el lado derecho 53%, el cuadrante supero externo 66%, la etapa II 69%, la mastectomía 71%, el tamaño T2 68% y los ganglios metastásicos 64%. La asociación de los subtipos con las características del tumor se encontró entre el luminal A con la etapa I (10%), la etapa II (70%), el tamaño T1 (10%), el tamaño T2 (69%) y ganglios no metastásicos (39%), el triple negativo con el cuadrante supero externo (79%) y la cirugía conservadora (32%), el luminal B con la mastectomía (79%), el HER2 con la etapa III (35%), el tamaño T3 (37%), la mastectomía (79%) y ganglios metastásicos (72%), con una p significativa; no hubo asociación entre el lado con ningún subtipo (tabla 4).

Discusión

En este estudio se encontró una prevalencia del subtipo luminal A (65%), triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%) ligeramente diferente a lo reportado por Uribe y su equipo¹⁰, que reportaron 60, 29, 9 y 2%, en tanto que Arrechea et al.¹¹ obtuvieron 62.5, 8.4, 18 y 9.9%, mientras que Calderón y su equipo¹² 56, 19, 8 y 17%; en todos el subtipo luminal A fue el más frecuente, superando el 50%.

La asociación de los subtipos con los rangos de edad de las pacientes se encontró entre el subtipo luminal A con el de 80 a 89; esto se explica debido a que los receptores hormonales positivos son más frecuentes en las pacientes posmenopáusicas, a diferencia el subtipo HER2 que se asoció con el de 30 a 39, en donde los receptores hormonales positivos son menos frecuentes en las pacientes premenopáusicas.

De los factores de riesgo el más frecuente fue la menopausia tardía (25%), pero no se asoció con ningún subtipo. Solo el subtipo HER2 se asoció con nuligestas.

De las características del tumor que se asociaron con el subtipo luminal A fueron las etapas I y II, el tamaño T1 y T2 y los ganglios no metastásicos características que tienen mejor pronóstico, a diferencia del subtipo HER2 que se asoció con la etapa III, el tamaño T3, los ganglios metastásicos y la mastectomía características de peor pronóstico¹⁹⁻²².

Los subtipos luminal A y luminal B representan más del 75% en los cuales está indicada la terapia hormonal como otra modalidad de tratamiento sistémico, aunque en los subtipos luminal B por ser HER2+ no tiene la misma respuesta a la terapia hormonal como en los subtipos luminal A. En los subtipos luminal B y HER2 está indicada la terapia blanco con el anticuerpo monoclonal trastuzumab, mientras que en el

Tabla 1 Clasificación del tumor por inmunohistoquímica en 4 subtipos

Tipo de receptor	Luminal A n (%) 896 (65)	Triple negativo n (%) 190 (14)	Luminal B n (%) 171 (12)	HER2 n (%) 123 (9)
Estrógeno	(+)	(-)	(+)	(-)
Progesterona	(+)	(-)	(+)	(-)
HER2	(-)	(-)	(+)	(+)

(+): positivo; (-): negativo.

Tabla 2 Frecuencia de los subtipos por rangos de edad

Rango de edad	Luminal A		Triple negativo		Luminal B		HER2		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	896	65	190	14	171	12	123	9	1380	100	
30-39	111	12	22	12	15	9	26	21	174	13	0.01
40-49	221	25	55	29	64	37	33	27	373	27	0.007
50-59	289	32	66	35	29	17	45	37	429	31	0.0001
60-69	181	20	29	15	45	26	12	10	267	19	0.002
70-79	68	8	18	9	18	11	5	4	109	8	0.1
80-89	26	3	0	0	0	0	2	2	28	2	0.01

Tabla 3 Subtipos y factores de riesgo

Factor de riesgo	Luminal A		Triple Negativo		Luminal B		HER2		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	925	68	181	13	153	11	107	8	1366	100	
Herencia	130	14	20	11	32	21	18	17	200	15	0.1
Menarquia	140	15	34	19	20	13	16	15	210	15	0.3
Nuligesta	97	10	21	12	11	7	15	14	144	11	0.01
Hormonales orales	162	18	37	20	23	15	10	9	232	17	0.3
Gesta tardía	163	18	30	17	22	14	19	18	234	17	0.3
Menopausia tardía	233	25	39	22	45	29	29	27	346	25	0.4

Tabla 4 Subtipos y características del tumor

Características del tumor	Luminal A		Triple negativo		Luminal B		HER2		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
	896	65	190	14	171	12	123	9	1380	100	
<i>Lado</i>											0.69
Derecho	485	54	96	51	86	50	65	53	732	53	0.0001
Izquierdo	411	46	94	49	85	50	58	47	648	47	
<i>Sitio</i>											
CSE	582	65	150	79	107	62	69	56	908	66	
CSI	90	10	11	6	20	12	10	8	131	9	
CIE	18	2	2	1	8	5	8	7	36	3	0.001
CII	30	3	8	4	6	4	4	3	48	3	
Central	176	20	19	10	30	17	32	26	257	19	
<i>Etapas</i>											0.005
I	88	10	16	8	13	8	2	2	119	9	
II	626	70	131	69	119	69	78	63	954	69	
III	182	20	43	23	39	23	43	35	307	22	0.001
<i>Cirugía</i>											
Conservadora	281	31	61	32	36	21	26	21	404	29	0.005
Mastectomía	615	69	129	68	135	79	97	79	976	71	
<i>Tamaño</i>											0.001
T1 ≤ 2 cm	88	10	16	8	13	8	2	2	119	9	
T2 > 2 y ≤ 5 cm	620	69	131	69	115	67	76	61	942	68	0.005
T3 > 5 cm	188	21	43	23	43	25	45	37	319	23	
<i>Ganglios</i>											0.005
No metastásicos	353	39	62	33	50	29	34	28	499	36	
Metastásicos	543	61	128	67	121	71	89	72	881	64	

Central: retro-areolar; CIE: cuadrante inferoexterno; CII: cuadrante inferointerno; CSE: cuadrante superoexterno; CSI: cuadrante superointerno.

subtipo triple negativo no está indicada la terapia hormonal ni el trastuzumab, solo la quimioterapia como tratamiento sistémico²³⁻²⁵.

Se han iniciado campañas de información en los medios masivos de comunicación para promover la autoexploración en las mujeres mayores de 25 años, así como la mastografía de detección en mujeres mayores de 40 años, con la finalidad de diagnosticarlas en etapas iniciales, cuando el tumor es menor de 1 cm y se trata eficazmente, se logra tener una sobrevida superior al 95% con lo cual la mortalidad disminuiría; en este estudio la etapa I solo representó el 9%.

Conclusiones

En este estudio, al igual que en otros, el subtipo luminal A es el más frecuente, superando la mitad de los casos; los subtipos luminal A y luminal B representan más de las 3/4 partes, y en los otros subtipos hay ligeras diferencias que podrían explicarse por el tipo de población estudiada. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico, seguido por el luminal B, luego el HER2 y por último el triple negativo. De los factores de riesgo la menopausia tardía fue el más frecuente, identificándose en la cuarta parte. De las características del tumor el tamaño menor de 2 cm, la etapa I y los ganglios no metastásicos son factores de mejor pronóstico y se asociaron al subtipo luminal A, a diferencia de los tumores mayores de 5 cm, la etapa III y los ganglios metastásicos, que son factores de peor pronóstico y se asociaron al subtipo HER2.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Aguayo-Alcaraz G, Jiménez-Pérez LM, Celis-de la Rosa A, Canales-Muñoz JL. Mortalidad por cáncer de mama. Tendencia y distribución geográfica, 1981-2001. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46:367-74.
2. De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. *Salud Pública Méx.* 2011;53:385-93.
3. De la Vara-Salazar E, Palacio-Mejía LS, Oropeza C, Hernández M, Lazcano-Ponce E. Perfil epidemiológico de la mortalidad en el sureste de México, 1980-2008. México: INSP; 2011 [consultado 15 Ago 2014]. Disponible en <http://www.insp.mx/images/stories/Produccion/pdf/110516.mortalidad.pdf>
4. Knaut FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública Méx.* 2009;51 (Supl 2):S335-44.
5. Pérez Sánchez VM, Vela Chávez TA, Mora Tiscareño A. Diagnóstico histopatológico y factores pronóstico en cáncer infiltrante de glándula mamaria. *Cancerología.* 2008;3:7-17.
6. Álvarez Goyanes RI, Escobar Pérez X, Camacho Rodríguez R, Orozco López M, Franco Odio S, Llanes Fernández L, et al. Receptores hormonales y otros factores pronósticos en cáncer de mama en Cuba. *Cancerología.* 2008;3:19-27.
7. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-502.
8. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cir Ciruj.* 2008;76:87-93.
9. Munirah MA, Siti-Aishah MA, Reena MZ, Sharifah NA, Rohaizak M, Norlia A, et al. Identification of different subtypes of breast cancer using tissue microarray. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52:669-77.
10. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol.* 2010;22:109-16.
11. Arrechea Irigoyen M, Vicente García F, Córdoba Iturriaga A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34:219-33.
12. Calderón-Garcidueñas AL, Martínez-Reyes G, Gallardo-Gómez AI, Rojas-Martínez A, Cerda-Flores RM. Triple marker immunohistochemistry analysis in breast cancer Mexican patients. *Patología.* 2012;50:72-9.
13. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406:747-52.
14. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(14):8418-23.
15. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FCGJ, Harbeck N, Paradiso A, et al. Multicenter Validation of a Gene Expression-Based Prognostic Signature in Lymph Node-Negative Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:1665-71.
16. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10(16):5367-74.
17. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;19:264-71.
18. Burness ML, Grushko TA, Olopade OI. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: Promising clinical target or only a marker? *Cancer J.* 2010;16:23-32.
19. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: Clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the south of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20:628-35.
20. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California cancer Registry. *Cancer.* 2007;109:1721-8.
21. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:439-43.
22. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009;7:4-13.
23. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1684-91.

24. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: Subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian Hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:294–300.
25. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*. 2010;16:6100–10.